

## 公開特許公報

昭52—95674

⑤Int. Cl.<sup>2</sup>  
C 07 D 295/10

識別記号

⑤日本分類  
16 E 431.1庁内整理番号  
7169—44

⑬公開 昭和52年(1977)8月11日

発明の数 1  
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑭4'-置換-2-メチル-3-ピペリジノ・プロピ  
ジオフェノン及びその塩類の製法

魚津市川縁1134

⑯発明者 堀切仁志

魚津市新金屋1-9-11

⑰特 願 昭51-12206

⑱出 願 人 日本カーバイド工業株式会社

⑲出 願 昭51(1976)2月9日

東京都千代田区丸の内三丁目3  
番1号

⑳発明者 横山幸夫

㉑代理人 弁理士 小田島平吉 外1名

魚津市新金屋1-9-11

同 飛世義邦

## 明 細 書

特徴とする方法。

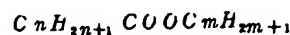
## 1. 【発明の名称】

2. 該低級脂肪酸の低級アルキルエステルが、

4'-置換-2-メチル-3-ピペリジノ・プロ

式、

ジオフェノン及びその塩類の製法。

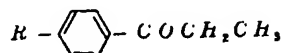


## 2. 【特許請求の範囲】

但し式中  $n$  及び  $m$  は、夫々、1~4の整数

## 1. 下記式、

を示す、

但し式中、 $R$ は低級アルキル基又はハロゲ

で表わされるエステルであることを特徴とする特

ン原子を示す、

許請求の範囲1記載の方法。

で表わされる4'-置換-プロピジオフェノンと、

3. 上記反応により形成された反応生成液か

ホルムアルデヒド及びピペリジンもしくはその無

ら4'-置換-2-メチル-3-ピペリジノ・プロ

機酸塩とを反応させて4'-置換-2-メチル-

ジオフェノンもしくはその塩類の析出物を分離

3-ピペリジノ・プロピジオフェノンもしくはその

採取し、母液を次の反応における溶媒の全部もし

塩類を製造するに際し；上記反応を低級脂肪酸の

くは一部として再使用することを特徴とする特許

低級アルキルエステルを溶媒として行なうことを

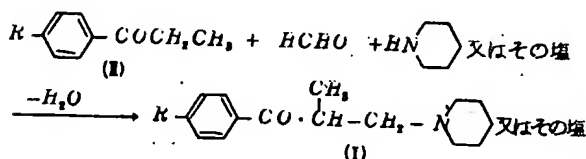
請求の範囲1記載の方法。

## 3. 【発明の詳細な説明】

本発明は鎮痛作用、筋弛緩作用などの薬理作用を示し、疼痛を伴う疾病の治療に有用な鎮静鎮痛剤として公知且つ有用な4'-置換-2-メチル-3-ピペリジノ・プロピオフェノン及びその医薬的に許容し得る塩類の製法に関する。

更に詳しくは、好純度且つ好収率で、さらに分離・精製操作その他操作上有利に、且つ又、生成物系の着色のトラブルを伴うことなしに、医薬用途に有用な上記4'-置換-2-メチル-3-ピペリジノ・プロピオフェノン及びその塩類を、工業的に有利に製造できる方法に関する。

下記式、



従つて反応せしめて、68～82%の収率で目的式(II)化合物を得たことが記載されている。しかしながら、この従来する方法には、工業的実施に際して生ずべき不利益乃至欠陥が伴う。その一つは、この方法によると反応生成物系が著るしく着色する不都合があり、さらに、目的物の分離、精製操作が煩雑で不利益である欠陥を伴う。又、上記のように可及的多量のニトロメタンと、エタノール、ベンゼンなどとの混合系中で反応を行う不利益のほかに、よく知られているように、燃焼、爆発などの危険を伴うニトロメタンの使用による操作上及び取扱ひ上の不利益を有する。

本発明者等は、上述の如き不利益乃至欠陥を伴うことなしに、好純度且つ好収率で4'-置換-2-メチル-3-ピペリジノ・プロピオフェノン

(式中、Rは低級アルキル基又はハロゲン原子)

に従つて、4'-置換-プロピオフェノン(III)と、ホルムアルデヒド及びピペリジンもしくはその無機酸塩とを反応させて4'-置換-2-メチル-3-ピペリジノ・プロピオフェノン(II)もしくはその塩類を製造するため、反応促進剤としてニトロアルカンとくにニトロメタンの存在下に上記マニツヒ反応を行うことは知られている(特許昭40-20390)。

この公知提案によれば、エタノールとトルエンもしくはベンゼンとの混合溶媒中、多量のニトロメタンの共存条件に、少量の無機酸からなる系に加て、上記式(II)化合物、パラホルムアルデヒド及びピペリジンもしくはその無機酸塩を上記式に

及びその塩類を製造し得る方法を提供すべく研究の結果、前記式による反応を、脂肪酸脂肪酸の低級アルキルエステル溶媒中で行うという、極めて容易な手段によつて、前述不利益なニトロアルカンの利用の必要なしに、且つ反応生成物系の不都合な着色を伴うことなしに、且つ又、分離、精製容易に前記式(II)4'-置換-2-メチル-3-ピペリジノ・プロピオフェノン及びその塩類が、好純度好収率をもつて工業的に格段に有利に製造できることを発見した。

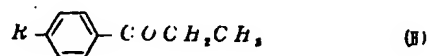
更に又、反応生成物系は実質的に着色することがないため、該反応生成物系から前記式(II)目的化合物を分離採取した母液は次の反応における溶媒の全部もしくは一部として再使用することができ、例えば95.6%にも達する通算収率で目的化合物

を製造することが可能となることを知つた。

従つて、本発明の目的は医薬用途に有用な公知化合物 4'-置換-2-メチル-3-ピペリジノ・プロピオフェノン及びその塩類を、工業的に好段に有利に製造できる方法を提供するにある。

本発明の上記目的及び更に多くの他の目的及び利点は、以下の記載から一層明らかなるであらう。

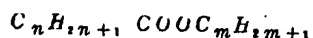
本発明方法によれば、下記式(I)、



但し式中、Rは低級アルキル基又はハロゲン原子を示す、  
で表わされる 4'-置換-プロピオフェノンとホルムアルデヒドたとえばパラホルムアルデヒドと

できる。

本発明方法の実施に必須の低級脂肪酸の低級アルキルエステルとしては、下記式、



但し式中、n及びmは、夫々、1~4の整数を示す、

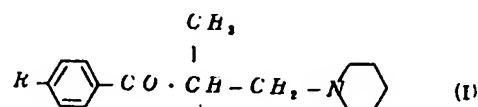
で表わされるエステル類をあげることができる。

このようなエステル類の例としては、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの低級脂肪酸のメチルエステル、エチルエステル、n-ブチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、イソブチルエステル、t-ブチルエステルの如き低級アルキルエステルをあげることができる。これらは単独でも併用してでも用いることができる。

本発明方法の実施に於ては、ピペリジンの低

特開 昭52-95674 (3)

ピペリジンもしくはその塩とを、低級脂肪酸の低級アルキルエステルを溶媒として反応させることにより、下記式(II)、



但し式中、Rは前述したと同様、

で表わされる 4'-置換-2-メチル-3-ピペリジノ・プロピオフェノン及びその塩類を製造することができる。

上記式(II)及び式(I)化合物における低級アルキル基の例としては、たとえば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチルの如きC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>の低級アルキル基を例示でき、またハロゲン原子としては、たとえば、クロル、臭素、イッ素、弗素の如きハロゲン原子を例示することが

か、その無機酸塩も利用でき、たとえば塩酸塩、臭素酸塩、硝酸塩、酢酸塩、酪酸塩の如き無機酸塩を例示することができる。

反応モル比は適当に選択できるが、例えば、通常マンニツヒ反応で採用されるとは逆に、ピペリジンもしくはその無機酸塩に対して過剰量の 4'-置換-プロピオフェノン(II)を用いても、反応はきわめて容易且つ短時間で進行し、ピペリジンの分離除去操作を必要としなくなる程度、たとえば薄層クロマト精製で、ピペリジンの残存が実質的に認められなくなる程度に反応を行わせることができる。反応は、置換条件下に行うのが普通であり、用いた低級脂肪酸の低級アルキルエステルの種類などによつて、適当に選択できる。通常約70~130℃程度である。反応は比較的短時間で

よく、たとえば約1/2～約2時間程度で充分である。

目的物(II)は、本発明方法で用いるエステル溶媒に溶解するため、必要に応じ、反応生成物を冷却することによつて容易に生成物を系から析出し、任意の固-液分離手段たとえば濾過により、高純度の目的物(II)として容易に分離採取できる。さらに、所望により精製することができ、例えば、前記エステル溶媒として例示した高級脂肪酸の高級アルキルエステル洗浄するだけで無色高純度結晶として取得することができる。

本発明方法によれば、反応中及び反応後の生成物に着色が殆どなく、かつ薄層クロマトにおいて反応副生物が殆ど認められないため、従来必要であつた脱色操作が不要である。また、結晶分離後の反応母液はそのまま次の反応に再使用を繰り返す。

次に実施例により、本発明方法実施の数量例について更に詳しく説明する。

#### 実施例 1

酢酸エチル 200cc に p-メチルプロピオフェノン 6.26g (純度 94.6%, 0.40 モル)、ビベリジン 7.0g (0.20 モル) 及びパラホルムアルデヒド 21.2g (純度 85.0%, 0.60 モル) を加え、初回下塩化水素ガス 5.50N l (0.245 モル) を導入、吸収せしめる。反応によつて生じる水分を共沸除去しつつ 77～84℃ で加熱還流する。約 40 分後には均一溶液となり、この時点で反応は 90% 程度進行している。1～2 時間内に結晶が析出しはじめ、約 3 時間後にはガスクロマトグラフィーまたは薄層クロマトグラフィーによる反応追跡によつて残存ビベリジンが殆ど認めら

返すことが可能である。目的物(II)の塩は前記エステル溶媒中に於ては、若干の水分の存在下にも安定であり、かつ反応に際して若干の自触媒作用をもつことが見出された。従つて、母液の再使用は一層好都合である。

従来装置のニトロメタンの利用に際して生ずる反応液着色及び分離、精製の煩雑さのトラブルが、本発明方法によれば有利に回避できると共に、反応速度及び反応率の点でも優れた結果が達成される。さらに又、本発明方法によれば、反応時にホルムアルデヒドの昇華による反応器上部および配管への付着は殆どなく、また共沸による水分の系外除去が容易である。これらの点でトルエン等の無毒性溶媒、その他高沸点溶媒の利用に比しても遙かに有利である。

れなくなり、かつ反応液の着色はない。冷却して析出する結晶を口取りし、少量の酢酸エチルで洗浄し乾燥することによつて、2,4'-ジメチル-3-ビベリジノ-プロピオフェノン塩酸塩の無色結晶 45.7g (収率 81.1%) を得る。

得られた結晶は塩酸ビベリジンの含有率が 0.1% 以下と低く、薄層クロマトのスポット単一性をも満足する。

上記目的物を口取したあとの無色の反応母液及び洗液 200cc を次回の溶媒として用い、これに p-メチルプロピオフェノン 31.3g (0.20 モル) を加えるほかは、初回と同一条件で反応せしめ無色結晶 48.0g (収率 85.2%) を得る。

更に、このようにして二回目の目的物を採取したあとの二回目の反応母液及び洗液 200cc を三

回目の浴蒸として早い、二回目と同様に反応せしめ、無色結晶 50.6 g (収率 89.7%) を得る。

さらに、この三回目の反応母液を溶液とともに常法により再結晶を行なつて結晶 17.5 g (収率 31.0%) を得る。通算収率は 95.6% である。

#### 実施例 2

酢酸エチルのかわりに、プロピオン酸エチル 200 cc を用い、92~95℃で加熱還流させるほかは実施例 1 と同一条件で反応せしめ、同様に処理して高品質の 2, 4'-ジメチル-3-ビペリジノ-プロピオフィエノン塩酸塩の無色結晶 49.0 g (収率 86.9%) を得る。

#### 実施例 3

酢酸エチルのかわりに、酢酸ブチル 200 cc を用いるほかは実施例 1 と同様条件で反応せしめ、同様に処理して 4'-クロロ-2-メチル-3-ビペリジノ-プロピオフィエノン塩酸塩の高品質の無色結晶 51.6 g (収率 85.5%) を得る。

用い、99~119℃で加熱還流させるほかは実施例 1 と同一条件で反応せしめ、同様に処理して高品質の 2, 4'-ジメチル-3-ビペリジノ-プロピオフィエノン塩酸塩の結晶 50.8 g (収率 90.1%) を得た。

#### 実施例 4

p-メチルプロピオフィエノンのかわりに、p-ブロムプロピオフィエノン 85.2 g (0.40 モル) を用いるほかは実施例 1 と同様条件で反応せしめ、同様に処理して 4'-ブromo-2-メチル-3-ビペリジノ-プロピオフィエノン塩酸塩の高品質の無色結晶 55.0 g (収率 81.0%) を得る。

#### 実施例 5

p-メチルプロピオフィエノンのかわりに、p-クロルプロピオフィエノン 67.4 g (0.40 モル)

特許出願人 日本カーバイド工業株式会社

代理人 弁護士 小田島 平 吉

付か 1 名